

Виявлення особливостей патогенетичних змін при рецидивах розацеа та їх прогнозування

Василенко А. В.

Запорізький державний медичний університет

Представлено сучасні данні, присвячені комплексному дослідженню рецидивів розацеа, їх причин та прогнозування. Показано роль причинних факторів, серед яких особливу увагу приділено перебігу дерматозу, психоемоційним порушенням, змінам вегетативної нервової системи, мікробного пейзажу та імунного статусу хворих. Досліджено 80 хворих на розацеа, серед яких 60 хворих – з рецидивом захворювання та 20 – із вперше виявленим процесом. Також було обстежено 20 практично здорових людей (контрольна група). Виявлені зміни свідчать, що рецидиви розацеа проходять більш злоскісно, мають більш тяжкий перебіг та свої особливості. Данні свідчать про важливість раннього виявлення патогенетичних змін для прогнозування перебігу захворювання, проведення лікування, направлено на корекцію виявлених порушень, та запобігання розвитку рецидивів.

Ключові слова: розацеа, рецидиви, патогенез, гомеостаз, прогнозування.

Таке захворювання шкіри, як розацеа, набирає все більшого значення у сучасній дерматології [1, 5, 8]. Це розповсюджене захворювання, що часто тяжко протікає, уражує від 10 до 20 % людей у віці від 30 до 60 років [4, 5]. Високий рівень захворюваності та зростання кількості хворих на цей дерматоз в останні десятиліття, збільшення частоти резистентних до терапії форм та часте виникнення рецидивів захворювання роблять цю проблему актуальною [6, 8].

Торпідність перебігу, часті загострення після нетривалих ремісій, неефективне та витратне лікування, формування стійких спотворюючих косметичних дефектів, що супроводжують захворювання, – усе це призводить до пригнічення настрою, тягне за собою появу у хворих психоемоційного дистресу та погіршення якості життя [2, 4, 7].

За останні роки багатьма вітчизняними та зарубіжними дослідниками активно розглядалося питання стосовно розацеа; вивчено чимало причин розвитку, патогенезу, а також проблем підвищення ефективності лікування розацеа. Однак дотепер немає робіт по комплексному дослідженню рецидивів розацеа, їх причин, прогнозування та здійснення диференційованого підходу до лікування та профілактики, що являє собою важливу задачу сучасної дерматології [3, 6].

Гіпотези стосовно виникнення та перебігу цього дерматозу – численні та нерідко суперечливі. Відомо, що розацеа – це хронічне, запальне, рецидивуюче захворювання, що ушкоджує переважно

шкіру обличчя, має поліетіологічну природу та характеризується стадійністю перебігу. [1, 3, 5, 9]. Більшість дослідників вважають розацеа хронічним мультифакторним захворюванням, при якому у патологічний процес залучаються різні органи та системи. Важлива роль відводиться:

- патології шлунково-кишкового тракту;
- дисфункції ендокринної системи;
- психосоматичним та імунним порушенням.

Нерідко спостерігаються хворі з виникненням захворювання у період вагітності, клімаксу і напередодні менструації [1]. Деякі вчені висловлюють думки і про інфекційну природу розацеа [5, 8]. Установлено, що психоемоційні фактори через підкіркові структури і гіпоталамо-гіпофізарну систему дестабілізують основні регуляторні системи організму, що викликає розвиток центральної вегетативної дисфункції та порушення діяльності вегетативної нервової системи (ВНС); це, у свою чергу, впливає на перебіг і прогноз захворювання [2, 6]. Сучасні погляди на патогенез вказують на те, що основна роль відводиться запаленню, яке формується на фоні активізації вродженого імунітету та впливу тригерних факторів. Через це стимулюються клітини ендотелію та імунокомпетентні клітини, у результаті чого порушуються неовангіогенез та регуляція нейросудинних зв'язків у шкірі й формується стійка еритема та телеангіоектазії [4, 7].

Значний інтерес являє собою вивчення мікробіоти шкіри хворих, на яку впливають різно-

манітні екзогенні та ендогенні фактори. Нерідко при дослідженні хворих на розацеа виявляються кліщі роду *Demodex*, тому є різні теорії про їх роль у виникненні та хронізації дерматозів, у тому числі і при розацеа [3, 7].

При вивченні ролі імунного статусу в патогенезі розацеа, виявлено достовірне підвищення всіх трьох класів імуноглобулінів: *A*, *M*, *G*. При вивченні клітинного імунітету виявили збільшення абсолютного числа розеткоподібних клітин та зниження кількості *T*-супресорів. Існують твердження, що в патогенезі розацеа зміни параметрів імунітету взаємопов'язані з клінічною формою та супутньою патологією [5, 9]. Але немає досліджень стосовно змін імунологічних показників при рецидивах розацеа.

Поліетіологічний характер захворювання, прогресивний перебіг, розвиток різноманітних імунних, алергічних запальних процесів, порушення функції психо вегетативної нервової системи ускладнюють перебіг розацеа, приводячи до рецидиву дерматозу, – але у той же час дозволяють шукати нові точки докладання зусиль у вирішенні питань оптимізації лікування.

Отже, пошук та розробка нового ефективного методу прогнозування, а надалі – і комплексного диференційованого лікування та профілактики рецидивів набуває важливого значення.

Мета дослідження – розробити та обґрунтувати сучасний метод прогнозування виникнення рецидивів розацеа, дати оцінку його ефективності на підставі вивчення динаміки клінічних особливостей перебігу дерматозу, психоемоційних порушень, змін вегетативної нервової системи, мікробного пейзажу та імунного статусу хворих.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 80 хворих на розацеа (54 жінки та 26 чоловіків у віці від 29 до 72 років, середній вік – $41,1 \pm 16,4$ року). Також дослідили 20 практично здорових людей (10 чоловіків та 10 жінок віком від 18 до 65 років) – контрольна група, яка складалася з практично здорових осіб. У 20 пацієнтів захворювання було виявлено вперше, а у 60 при зверненні визначався рецидив раніше лікованого дерматозу. Усі хворі дали інформовану згоду на участь у проведеному дослідженні.

У всіх обстежених хворих вивчалися:

- анамнестичні данні;
- особливості клінічних проявів, характеру перебігу;
- лікарські засоби, які попередньо застосовували для лікування, та їх ефективність.

Усі обстежені хворі проходили тестування для визначення стану психоемоційної сфери за допомогою стандартизованих оціночних шкал:

- шкала тривоги Гамільтона (ШТГ) – *HARS* (Hamilton Anxiety Rating Scale) – клінічна рейтингова шкала, призначена для вимірювання ваги тривожних розладів пацієнта з такою градацією:

1) 0-7 — відсутність тривоги;

2) 8-19 — наявність симптомів помірної тривоги;

3) 20 і вище — виражене тривожний стан;

- шкала депресії Зунге (ШДЗ) (адаптація Т. В. Балашової) – використовується для визначення наявності та вираженості депресії з такими параметрами:

1) 20-49 – відсутність депресії;

2) 50-59 – легка депресія;

3) 60-69 – помірна депресія;

4) 70 і більше – важка депресія.

ВСР визначали за допомогою комп'ютерного електрокардіографа «*Cardiolab +*» комплектації НТЦ «ХАІ-Медиком» (Харків). ЕКГ реєстрували у трьох стандартних відведеннях, потім вибирали активну ЕКГ по одному відведенню з максимальною амплітудою *R*-піка і мінімальним рівнем перешкод. Далі проводили реєстрацію ЕКГ протягом 10 хвилин у положенні лежачи, у розслабленому стані після 15-хвилинної адаптації. Подальшу обробку проводили за допомогою спеціальної програми. Оцінювали стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи з частотним і спектральними показниками:

- *SDNN* – середньоквадратичне відхилення інтервалів *RR* (мс);

- *BAP* – варіаційний розмах інтервалів *RR* (мс);

- *АМо* – амплітуда моди (%);

- *Мо* – мода (с);

- *ІН* – індекс напруги регуляторних систем (усл. од.);

- *TP* – загальна потужність спектра (мс²);

- *VLF* – потужність у діапазоні дуже низьких частот (мс²);

- *LF* – потужність в діапазоні низьких частот (мс²);

- *HF* – потужність в діапазоні високих частот (мс²);

- *LF/HF* – індекс вегетативного балансу (усл. од.).

Мікроскопічне та культуральне дослідження для виявлення грибів, бактерій та кліщів *Demodex folliculorum* і *Demodex brevis* проводили в усіх досліджуваних хворих за загальноприйнятими методиками.

Вивчення імунологічних порушень в організмі проводилося за допомогою комплексу загальноприйнятих стандартних уніфікованих

імунологічних тестів із визначенням:

- загальної та відносної кількості лейкоцитів;
- лейкоцитарної формули;
- фенотипу лейкоцитів по диференційним агентам (CD-рецепторам);
- функціональній активності В-лімфоцитів;
- вмісту сировоточних імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові.

За результатами дослідження були сформовані:

- 1 група спостереження з 20 осіб з вперше виявленим дерматозом;
- 2 група хворих на рецидиви розацеа з 60 осіб.

Хворі порівнюваних груп були ідентичні за віком, статтю.

Статистична обробка результатів була проведена за допомогою пакету статистичних програм «Statistica® for Windows 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення.

У досліджуваних хворих до лікування спостерігалася стійка та інтенсивна еритема в області чола, носа, щік і підборіддя, що супроводжувалося відчуттям свербіжів, печіння і поколювання. На деяких ділянках на тлі еритеми з'являлися інфільтрація і капілярні телеангіоектазії, а також ізольовані або згруповані запальні рожево-червоного кольору папули діаметром до 3-5 мм.

Клінічно рецидиви розацеа протікали більш злоякісно. На тлі застійної еритеми синюшно-червоного кольору ураженої шкіри відзначалася виражена інфільтрація, набряк, множинні телеангіоектазії. Папуло-пустульозні елементи іноді зливалися, утворюючи вузли, які носили поширений характер. Попереднє лікування часто включало застосування традиційних схем терапії, переважно місцевої. Разом з тим терапевтич-

ний ефект після проведення відповідного лікування був короточасним або недостатнім, що призводило до виникнення рецидивів та подальшого посилення тяжкості клінічних проявів.

У всіх обстежених нами хворих досліджували порушення психологічного стану; були виявлені розлади психологічного статусу різного ступеня:

- легкий ступень розладів – у 27 хворих;
- середній ступень розладів – у 33 хворих;
- тяжкий ступень розладів – у 11 хворих.

Показник оцінювання тривожних симптомів за ШТГ був високим і складав 32,5 % (26 хворих з 80). Було встановлено, що середня кількість балів була пов'язана з перебігом захворювання та переважала у хворих із рецидивом дерматозу, у порівнянні з вперше виявленим епізодом розацеа.

Показник оцінювання депресивних симптомів по ШДЗ був підвищений у 42 (52,5 %) хворих, серед яких 39 були із рецидивом розацеа та 3 – із первинним епізодом.

При дослідженні ВСР до початку лікування, у хворих з розацеа встановлені порушення центральних механізмів регуляції з дисбалансом ВНС, які проявлялися вірогідною ($p < 0,05$) зміною показників у вигляді зниження потужності основних часових ($SDNN$, BP) і спектральних (TP , VLF , LF , HF) показників ВСР на тлі збільшення показників Mo , AMo , IN та індексу вегетативного балансу в бік переважання симпатичної регуляції, у порівнянні з показниками практично здорових людей. Так само було з'ясовано, що у хворих з рецидивами розацеа, на відміну від хворих з вперше виявленим дерматозом, ці порушення носили більш виражений характер. Показники ВСР представлені в Табл. 1.

Таблиця 1. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на розацеа ($M \pm m$)

Показники	Розмірність	Здорові люди ($n=20$)	Хворі з вперше виявленою розацеа ($n=20$)	Хворі із рецидивом розацеа ($n=60$)
$SDNN$	мс ²	54,6±3,7	48,6±2,1	32,4±2,4*
BP	мс	264,7±121,5	204,4±86,4	179,5±65,4*
Mo	мс	786,7±68,4	816,5±124,3	843,2±84,2*
AMo	%	36,8±26,4	48,4±29,3	52,4±24,1*
IN	%	112,3±104,2	157,4±121,3	185,2±146,4*
TP	мс ²	2634,2±424,6	1952,3±327,7	1423,4±211,6*
VLF	мс ²	769,4±264,6	476,2±173,3	310,4±212,5*
LF	мс ²	598,4±121,3	384,6±157,4	298,2±124,5*
HF	мс ²	1022,4±258,5	648,4±152,3	453,7±254,2*
LF/HF	%	1,52±0,16	2,03±0,04	2,24±0,12*

Примітка: *достовірні зміни ($p < 0,05$) у хворих з вперше виявленою розацеа у порівнянні з рецидивами розацеа.

При вивченні посівів матеріалу з ураженої шкіри хворих виявилося, що найчисленнішими представниками мікробіоти були дріжджеподібні ліпофільні гриби роду *Malassezia* та дріжджеподібні гриби *Candida albicans*:

- у $(62,7 \pm 2,4)$ % хворих на рецидиви розацеа;
- у $(31,2 \pm 2,1)$ % хворих з первинною розацеа.

Також великий відсоток займала присутність:

- кокової флори (стафілококи та стрептококи):

1) у $(28,3 \pm 5,2)$ % хворих на рецидиви розацеа;

2) у $(18,4 \pm 2,6)$ % хворих з первинною розацеа;

- *Propion b. Acnes*:

1) у $(14,3 \pm 1,8)$ % хворих на рецидиви розацеа;

2) у $(8,4 \pm 3,1)$ % хворих з первинною розацеа;

- грамнегативної флори (кишкова паличка, протей, сальмонела, клебсієла, ентеробактерії):

1) у $(11,2 \pm 4,7)$ % хворих на рецидиви розацеа;

2) у $(6,4 \pm 3,4)$ % хворих з первинною розацеа.

Також було виявлено, що у хворих із первинною розацеа частіше збудники висівалися мікробними асоціаціями з інтенсивністю колонізації 10^5 - 10^7 КУО/см², або взагалі ріст не відмічався. А при рецидивах розацеа мікробна культура була змішаною з інтенсивністю колонізації 10^7 - 10^9 КУО/см².

Діагноз маласезіоз було встановлено у 87 % хворих з рецидивами дерматозу та у 38% із пер-

винною розацеа, при інтенсивності колонізації не менш 10^5 КУО /см². При мікроскопії лусочок шкіри *Demodex filiculorum* виявився у 52 % хворих із первинним епізодом захворювання та у 83 % хворих на рецидиви розацеа. Отримані данні підтверджує патогенність цих мікроорганізмів.

Отже, із отриманих даних зрозуміло, що мікрофлора шкіри при рецидивах розацеа має особливості та характеризується суттєвими якісно-кількісними змінами, які ускладнюють перебіг дерматозу.

При дослідженні імунного статусу у хворих на рецидиви розацеа, на відміну від хворих із первинним епізодом розацеа, виявлено значне підвищення імунно-регуляторного індексу – співвідношення $CD4+/CD8+$ за рахунок підвищення рівня T -хелперів ($CD4+$) та зниження T -супресорів ($CD8+$), що відображує інтенсивність імунної відповіді і говорить про гіперреактивність імунної системи. Спостерігається збільшення рівня натуральних кілерів – ($CD16+$) та підвищення рівня ($CD22+$) порівняно з показником у контрольній групі. У системі фагоцитозу відмічається підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів (НСТ-тесту). Крім того, було зафіксовано, що рівень проти-запальних цитокинів ІЛ-10 та прозапальних ІЛ-12 вище, ніж у контрольній групі (Табл. 2).

При оцінці показників гуморального імунітету у більшості хворих виявлено підвищення продукції основних класів імуноглобулінів – IgG ($p < 0,01$), IgA ($p < 0,001$), IgM ($p < 0,001$) у сироватці крові.

Таблиця 2. Вивчення показників імунного статусу у хворих на розацеа

Показник	Розмірність	Контроль (n=20)	Група 1 (n=20)	Група 2 (n=60)
$CD4+$	%	$34,3 \pm 1,16$	$35,4 \pm 1,23$	$38,4 \pm 1,34$
$CD8+$	%	$25,6 \pm 1,53$	$25,2 \pm 1,41$	$22,7 \pm 2,8$
$CD4+/CD8+$	1	$2,13 \pm 0,02$	$2,4 \pm 0,03$	$2,8 \pm 0,05$
$CD16+$	%	$14,3 \pm 1,63$	$16,5 \pm 1,82$	$21,4 \pm 1,75$
$CD22+$	%	$14,3 \pm 1,17$	$15,1 \pm 1,21$	$19,7 \pm 1,07$
IgG	г/л	$13,4 \pm 1,3$	$15,4 \pm 1,4$	$18,5 \pm 1,3$
IgA	г/л	$2,0 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,3$
IgM	г/л	$1,1 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,9$
НСТ-тест	%	$22,5 \pm 1,53$	$24,8 \pm 1,86$	$28,6 \pm 2,43$
ІЛ-10	$n^2/мл$	$6,13 \pm 2,4$	$18,9 \pm 4,8$	$38,5 \pm 5,2$
ІЛ-12	$n^2/мл$	$32,3 \pm 6,3$	$41,8 \pm 7,2$	$61,4 \pm 8,3$

Висновки

1. У ході вивчення динаміки клінічних особливостей і перебігу дерматозу виявлено, що рецидиви розацеа протікають більш злоякісно, мають більш тяжкий перебіг, резистентність до терапії і схильність до повторного рецидивування.

2. При вивченні психоемоційного стану хворих на розацеа виявлено, що показники за ШТГ та ЩДЗ були значно вищі у хворих на рецидиви розацеа (у межах помірної тривожності та депресивних епізодів легкого ступеня).

3. При дослідженні ВСР до початку лікування, у хворих з розацеа встановлені порушення центральних механізмів регуляції з дисбалансом ВНС, які проявлялися посиленням симпатичної регуляції та ослабленням парасимпатичного тону. А у хворих з рецидивами розацеа, на відміну від хворих з вперше виявленим дерматозом, ці порушення були більш виражені. Таким чином нами було виявлено залежність між параметрами ВСР та перебігом розацеа та встановлено, що рання діагностика змін у вегетативній нервовій системі дозволяє прогнозувати хід хвороби, підібрати комплексну ефективну терапію, спрямовану на профілактику розвитку рецидивів розацеа.

4. Отримані данні вказують на те, що пато-

генна флора значно впливала на перебіг розацеа. Виявлено, що демодекоз та маласезіоз, а також створення мікробних асоціацій та схильність до синергізму є провідними факторами, ускладнюючими перебіг розацеа та викликаючими рецидиви. Згідно з нашими даними, можна зробити висновок, що фактор змін мікрофлори шкіри можна розглядати, як прогностичний критерій розвитку рецидивів розацеа, який допоможе підібрати ефективну комплексну терапію.

5. Підсумовуючи проведені дослідження імунного статусу у хворих на розацеа, було виявлено, що у хворих на рецидиви розацеа мають місце зміни кількісного складу основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, що характеризуються підвищенням рівня $CD4+$, зниженням рівня $CD8+$ на фоні збільшення вмісту $CD16+$ та $CD22+$ та дисоціації коефіцієнту $CD4+/CD8+$, змін рівнів імуноглобулінів – збільшення рівня IgA , IgG та IgM , що може свідчити про значні імунорегуляторні порушення в бік гіперреактивності.

6. Данні, представлені вище, свідчать про важливість раннього виявлення патогенетичних змін для прогнозування перебігу захворювання, проведення лікування, направлено на корекцію виявлених порушень, та запобігання розвитку рецидивів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биткина О. А. Этиология и патогенез розацеа. Вопросы дифференциального диагноза и терапии / О. А. Биткина, Н. К. Никулин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 1. – С. 54-57.
2. Розацеа: новые подходы к старым проблемам / Е. Н. Волкова, Н. К. Осипова, Ю. А. Родина, А. А. Григорьева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 33-39.
3. Калюжна Л. Д. Можливість застосування препаратів метронідазолу в лікуванні розацеа та періорального дерматиту, поєднаних з демодекозом / Л. Д. Калюжна, К. О Бардова // Украинский журнал дерматологии венерологии косметологии. – 2012. – № 4. – С. 42-46.
4. Катханова О. А. Этиопатогенетические аспекты розацеа, возможности терапии / О. А. Катханова, Н. Ю. Левченко, О. В. Аникиенко // Дальневосточный вестник дерматологии косметологии и пластической хирургии. – 2012. – № 1. – С. 11-12.
5. Коган Б. Г. Современные подходы в комплексном лечении пациентов с демодекозом и розовыми угрями / Б. Г. Коган // Украинский журнал дерматологии венерологии косметологии. – 2010. – № 4. – С. 55-62.
6. Проценко Т. В. Ефективність аерокріотерапії у комплексному лікуванні хворих із ранніми пізними та рожевими акне / Т. В. Проценко, В. Б. Андрійчук // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 1. – С. 79-84.
7. Elewski B. E. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group / B. E. Elewski, Z. Draelos, B. Dreno // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 25. – P. 188-200.
8. Serdar Z. A. Efficacy of 1 % terbinafine cream in comparison with 0.75 % metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea / Serdar Z. A., Yaşar Ş. // Cutan Ocul Toxicol. – 2011. – Vol. 30. – P. 124-128.
9. Van Zuuren E. J. Effective and evidence based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review / E. J. Van Zuuren, S. F. Kramer, B. R Carter // Brit. J. Dermatol. – 2011. – Vol. 165. – P. 760-781.

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РЕЦИДИВАХ РОЗАЦЕА И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
Василенко А. В.*Запорожский государственный медицинский университет*

Представлены современные данные, посвященные комплексному исследованию рецидивов розацеа, их причин и прогнозирования. Показана роль причинных факторов, среди которых особое внимание уделено течению дерматоза, психоэмоциональным нарушениям, изменениям вегетативной нервной системы, микробного пейзажа и иммунного статуса больных. Исследованы 80 больных розацеа, среди которых 60 больных с рецидивом заболевания и 20 – с впервые выявленным процессом. Также были обследованы 20 практически здоровых людей (контрольная группа). Выявленные изменения свидетельствуют, что рецидивы розацеа протекают более злокачественно, имеют более тяжелое течение и свои особенности. Данные свидетельствуют о важности раннего выявления патогенетических изменений для прогнозирования течения заболевания, проведения лечения, направленного на коррекцию выявленных нарушений, и предотвращения развития рецидивов.

Ключевые слова: розацеа, рецидивы, патогенез, гомеостаз, прогнозирование.

THE CHARACTERISTICS OF THE PATHOGENETIC CHANGES UNDER THE RELAPSES OF ROSACEA AND THEIR PREDICTION
Vasilenko A. V.*Zaporizhzhya State Medical University*

The modern data devoted to the comprehensive study of the relapses of rosacea, their causes and prediction have been presented. The role of causal factors has been shown, among which a special attention has been paid to the dermatosis' course, psycho-emotional disorders, changes in the autonomic nervous system, in microbial landscape and the immune status of patients. 80 patients with rosacea, among which 60 patients with recurrent disease and 20 with newly diagnosed process have been examined; 20 healthy individuals (control group) have been examined too. The revealed changes testify that recurrences of rosacea occur more malignant, have a more severe course and their own characteristics. The data indicate the importance of early detection of pathogenic changes to predict the course of the disease, carrying out the treatment aimed at correction of revealed violations, and prevent recurrence.

Keywords: rosacea, recurrence, pathogenesis, homeostasis, prediction.

Василенко Анна Васильевна – заочный аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО ЗГМУ.